

=> s 11

L2 1 JP54081299/PN

=> d bib, abs

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2003 THOMSON DERWENT on STN

AN 1979-58957B [32] WPIDS Full-text

T1 6-Formyl-5,8-di hydro-5-oxo pyrido-(2,3-d)-pyrimidine derivative preparation - by reacting 2-alkylmercapto-4-alkylamino-5-acetyl-pyrimidine with N,N-di substd. formamide and phosphorus tri chloride.

DC B02

PA (DAIT) DAITO KOEKI KK; (TEIJ) TEIJIN LTD

CYC 1

PI JP 54081299 A 19790628 (197932)\*

<-

JP 56020314 B 19810513 (198123)

PRAI JP 1977-147233 19771209

AN 1979-58957B [32] WPIDS Full-text

ABSTRACT  
of JP 54 081299

AB JP 54081299 A UPAB: 19930901

Preparation of 2,8-disubstd.-6-formyl-5,8-dihydro-5-oxopyrido 2,3-d)pyrimidine derivs. of formula (III). comprises treating pyrimidine derivs. of formula (I) with N,N-disubstd. formamides of formula R4R5N.CHO (II) and PC13. In the formulae, R1 is lower alkyl, R2 is -S-R3 (R3 is lower alkyl) or -NR'R" (R' and R" are lower alkyl; R' and R" bond each other to form 4-5C alkylene or 4C alkylene containing a hetero atom); R4 is lower alkyl; R5 is lower alkyl or phenyl. (III) give pyridopyrimidine carboxylic acid derivs. of formula (IV), by oxidising 6-formyl gp. of (III) to convert into carboxyl gp. (IV) has excellent action as antibacterial drug.

=> log h

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE ENTRY	TOTAL SESSION
------------------	---------------

FULL ESTIMATED COST

956 1642

DISCOUNT AMOUNTS (FOR QUALIFYING ACCOUNTS)

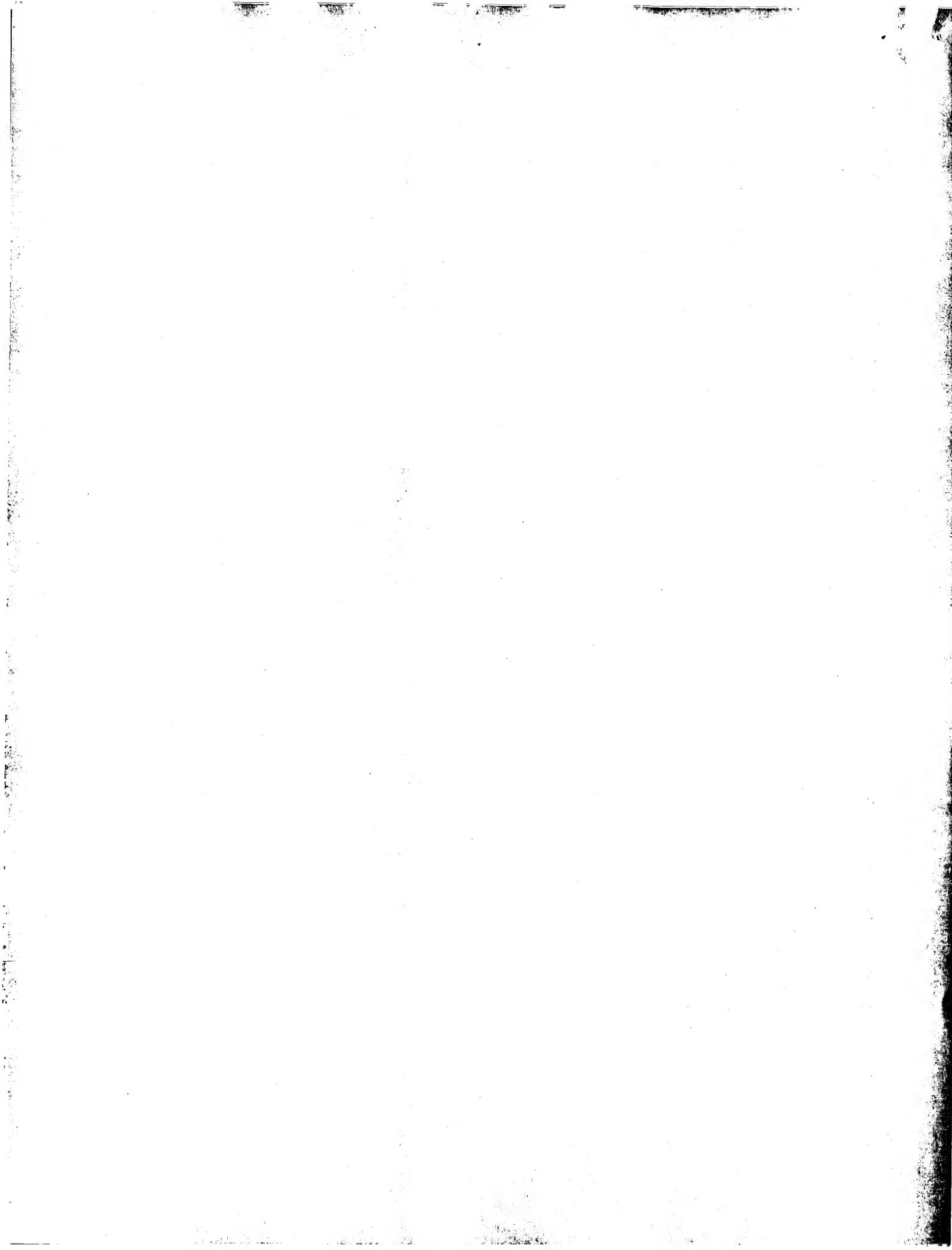
SINCE FILE ENTRY	TOTAL SESSION
------------------	---------------

CA SUBSCRIBER PRICE

0 -91

SESSION WILL BE HELD FOR 60 MINUTES

STN INTERNATIONAL SESSION SUSPENDED AT 13:05:34 ON 22 OCT 2003



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 54-081299  
(43) Date of publication of application : 28.06.1979

(51) Int.Cl.

C07D41/04  
//C07D41/04  
C07D21/00  
C07D39/00

(21) Application number : 52-147233

(71) Applicant :

DAITTO KOEKI KK  
TEIJIN LTD

(72) Inventor :

MATSUMURA TAKUMI  
KAWAHARA HIROSHI  
WAKITA YOSHITAKA  
NARITOMO TATSUYUKI

## (54) PREPARATION OF 2,8-DISUBSTITUTED-6-FORMYL-5,8-DIHYDRO-5-OXOPYRIDO 2,3-D PYRIMIDINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the title compound useful as an intermediate for synthesis of pyridopyrimidine carboxylic acid derivatives having improved antibacterial actions, by reacting a novel pyrimidine derivative with a N,N-disubstituted formamide and phosphorus trichloride.  
CONSTITUTION: A novel pyrimidine derivative of formula II: [R1 is lower alkyl group; R2 is -S-R3 (R3 is lower alkyl group) or -NR'R" (R' and R" are the same or different lower alkyl group)], derived from a compound of formula I, is reacted with a N,N-disubstituted formamide of formula III: (R4 is lower alkyl group; R5 is lower alkyl or phenyl group) and phosphorus trichloride to form a 2,8-disubstituted-6-formyl-5,8-dihydro-5-oxopyrido [2,3-d] pyrimidine derivative of formula IV.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application]

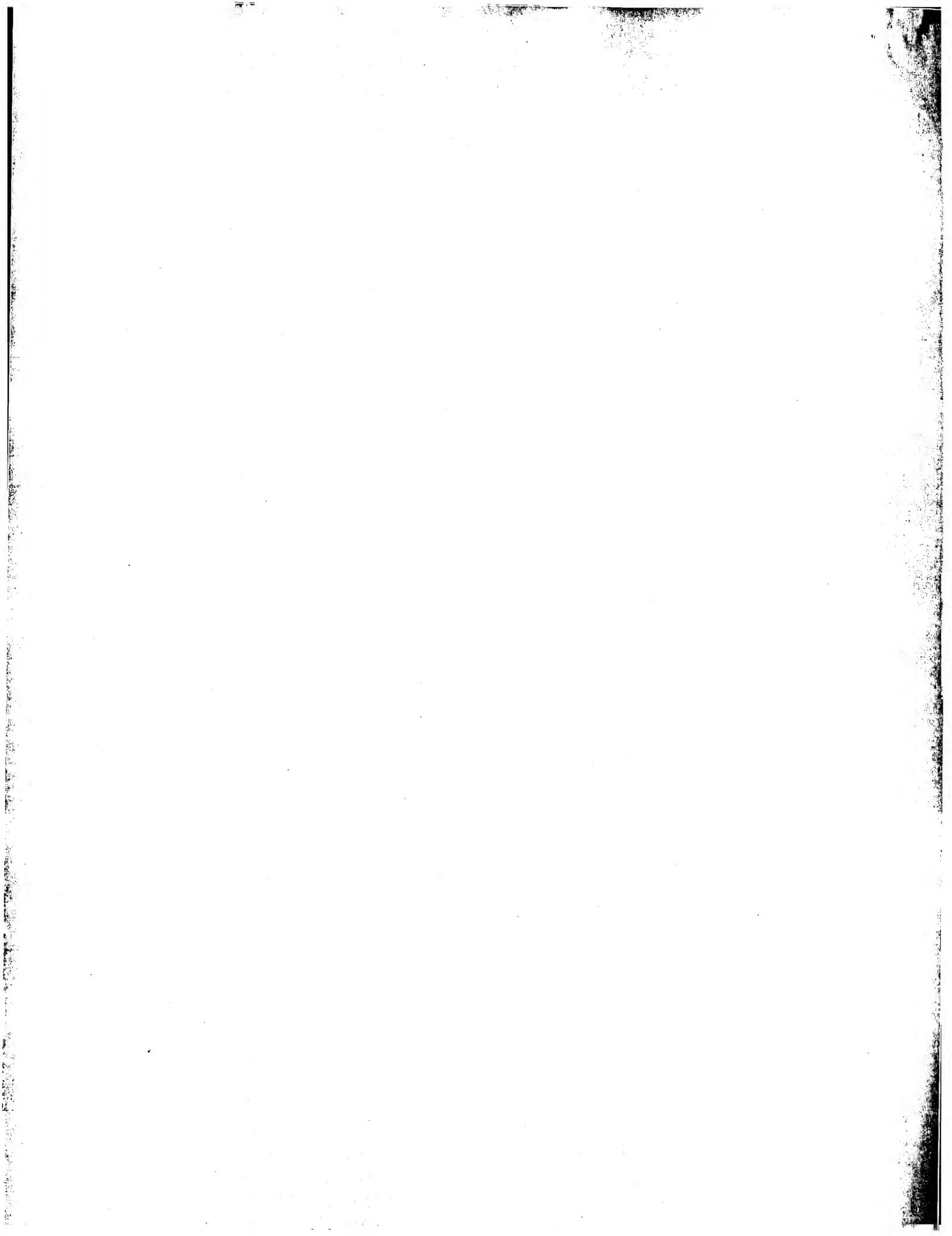
[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]



⑨日本国特許庁(JP) ⑩特許出願公開  
 ⑪公開特許公報(A) 昭54-81299

⑫Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 ⑬日本分類  
 C 07 D 471/04 // 16 E 612  
 (C 07 D 471/04  
 C 07 D 221/00  
 C 07 D 239/00 )  
 庁内整理番号 ⑭公開 昭和54年(1979)6月28日  
 6736-4C  
 7242-4C 発明の数 1  
 6670-4C 審査請求 未請求  
 (全 5 頁)

⑮ 2, 8-ジ置換-6-ホルミル-5, 8-ジヒドロ-5-オキソピリド [2, 3-d] ピリミジン誘導体の製造法

⑯特 願 昭52-147233

⑰出 願 昭52(1977)12月9日

⑱發 明 者 松村巧  
 富山市草島441

同 川原博  
 高岡市横田本町7-12

⑲發 明 者 分田善孝  
 富士市東町3丁目5の4

同 成智達之  
 日野市多摩平3の18の4

⑳出 願 人 大東交易株式会社  
 富山市桜木町拾番拾号

同 帝人株式会社  
 大阪市東区南本町1丁目11番地

㉑代 理 人 弁理士 前田純博

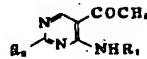
明細書

1. 発明の名称

2, 8-ジ置換-6-ホルミル-5, 8-ジヒドロ-5-オキソピリド [2, 3-d] ピリミジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

下記式①



式中 R<sub>1</sub> は低級アルキル基、R<sub>2</sub> は -S-R<sub>3</sub> (R<sub>3</sub> は低級アルキル基) または -N<sup>R</sub><sub>4</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は同一もしくは異なる低級アルキル基、ただし R<sub>4</sub> と R<sub>5</sub> とは互いに結合して炭素数4～5のアルキレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数4のアルキレン基を形成しているよい) を示す。

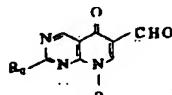
で表わされるビリミジン誘導体に、下記式④



式中 R<sub>1</sub> は低級アルキル基、R<sub>2</sub> は低級アルキ

ル基もしくはフェニル基を示す。

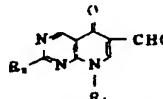
で表わされる N,N-ジ置換ホルムアミド類および三塩化リンを作用せしめることを特徴とする下記式④



(式中 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前記式①の定義と同じ) で表わされる 2, 6-ジ置換-6-ホルミル-5, 8-ジヒドロ-5-オキソピリド [2, 3-d] ピリミジン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

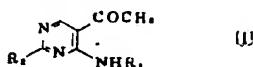
本発明は下記式④



式中 R<sub>1</sub> は低級アルキル基、R<sub>2</sub> は -S-R<sub>3</sub> (R<sub>3</sub> は低級アルキル基) または -N<sup>R</sub><sub>4</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は同一もしくは異なる低級アルキル基、ただし R<sub>4</sub> と R<sub>5</sub> とは互いに結合して炭素数4～5のアルキレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数4のアルキレン基を形成しているよい) を示す。

～5のアルキレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数4のアルキレン基を形成していてよい)を示す。

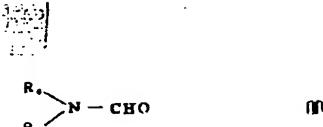
で表わされる2,8-ジ置換-6-ホルミル-5,8-ジヒドロ-5-オキソピリド(2,3-d)ピリミジン誘導体(以下これを“ピリドピリミジン誘導体”と略称することがある)の製造法に関する。さらに詳しく説明すると、下記式①



[式中 R<sub>1</sub>と R<sub>2</sub>は前記式圓の定義と同じ]

で表わされるピリミジン誘導体を出発原料とする前記ピリドピリミジン誘導体の製造法に関する。

本発明で目的とする前記式圓のピリドピリミジン誘導体は、その6位のホルミル基を酸化してカルボキシル基に変換することにより下記式②

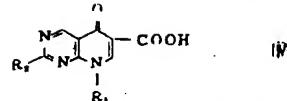


[式中 R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は低級アルキル基もしくはフェニル基を示す。]

で表わされるN,N-ジ置換ホルムアミド類および三塩化リンを作用せしめることにより製造される。

本発明において“低級アルキル基”とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基の如き炭素数4以下のアルキル基と解されるべきである。好ましい低級アルキル基の例は、メチル基またはエチル基である。

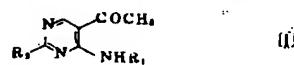
本発明の出発原料である前記式①のピリミジン誘導体において、R<sub>1</sub>は(I)-S-R<sub>2</sub>の低級アルキルメルカプト基または(I)-N<sup>R</sub><sub>R'</sub>の第3級アミノ基で表わされるが、(I)の例としては、チオメチル基、チオエチル基、また(I)の例としては、ジメチルアミノ基、メチルフェニルアミノ基、ジエチルアミノ基、ビロリジル基、ビペラジル基、ビペリジル基、モルホリル基を挙げること



[式中 R<sub>1</sub>と R<sub>2</sub>は前記式圓の定義と同じ]

で表わされるピリドピリミジンカルボン酸誘導体を与える。これは抗菌剤として優れた活性を有する化合物であることは既に公知である。

本発明によれば、前記式圓で表わされるピリドピリミジン誘導体は、下記式③

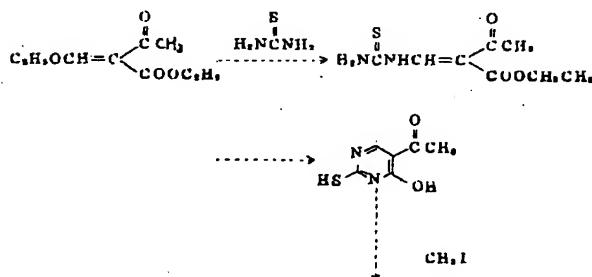


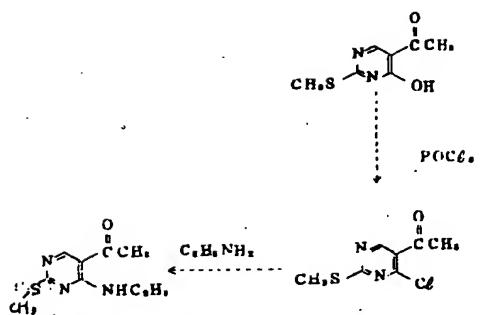
[式中 R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は-S-R<sub>3</sub>(R<sub>3</sub>は低級アルキル基)または-N<sup>R</sub><sub>R'</sub>(R<sub>2</sub>およびR'は同一もしくは異なる低級アルキル基、ただしR<sub>2</sub>とR'は互いに結合して炭素数4～5のアルキレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数4のアルキレン基を形成している)を示す。]

で表わされるピリミジン誘導体に、下記式④

ができる。即ち(I)としてはチオメチル基、(II)としてはビロリジル基またはビペラジル基が好適であり、特に本発明はR<sub>1</sub>が低級アルキルメルカプト基のものが、第3級アミノ基のものと比較して最も有利である。

本発明方法の出発原料である前記式①のピリミジン誘導体は、新規化合物であつて、本発明者らの一部によつて該ピリミジン化合物①およびその製造法は特願昭51-67062号として既に提出した。次に該ピリミジン誘導体の製造法の一例を下記反応工程図により示す。





前記反応工程図は単に説明のためであつて、本発明の出発原料であるピリミジン誘導体④は、前記反応工程図によつて得られたものに限らず、他の方法によつて得られたものであつても何等差支えない。

本発明方法は、前記ピリミジン誘導体④に、前記式③のN,N-ジ置換ホルムアミドおよび三塩化リンを作用せしめるのであるが、N,N-ジ置換ホルムアミド④としては例えばジメチルホルムアミド、フェニルメチルホルムアミド、置換フェニルメチルホルムアミドなどが挙げられるが、ジメチルホルムアミドが経済的でしかも

行うと、ピリドピリミジン誘導体が高収率で得られる。

本発明方法は、例え下記の方法により実施できる。(1)三塩化リンとN,N-ジ置換ホルムアミド④とを混合し、この混合物と、ピリミジン誘導体④またはこのN,N-ジ置換ホルムアミド溶液とを混合して適当条件下に反応させる方法。或いは(1)ピリミジン誘導体④をN,N-ジ置換ホルムアミドに溶解し、この溶液に三塩化リンを加えて適当条件下に反応させる方法などのいずれの方法により本発明方法を実施できる。

かくして反応終了後、反応混合物を水または冰水に注ぎ、析出した結晶を沪過して、目的とするピリドピリミジン誘導体④を得る。さらに沪液中に溶解している反応生成物を回収するため、クロロホルムの如きハロゲン化炭化水素などを抽出溶媒として用い、沪液からピリドピリミジン誘導体④を抽出し、しかる後抽出溶媒を除去すれば、残渣として粗結晶を得る。前記の如くして得た粗ピリドピリミジン誘導体④は、

特開昭54-81299(3)  
入手容易であるので好ましい。かかるN,N-ジ置換ホルムアミド即ち、前記ピリミジン誘導体④に対して少くとも2モル倍使用するのが好ましく、少くとも3モル倍使用するのが殊に有利である。その使用量の上限は特に限定されないが、本発明方法は、N,N-ジ置換ホルムアミド④を過剰量使用しその一部を溶媒として並ねて反応を行なうと一層便利である。

一方、三塩化リンは、前記ピリミジン誘導体④1モルに対して2~5モル、好ましくは2.2~4モルの割合で使用するのが好ましい。

本発明の反応は、水が実質的に存在しない系中で実施するのが即反応を抑制し目的とするピリドピリミジン誘導体④を高収率で得るために極めて好ましい。

反応は、10℃以上、好ましくは20℃以上  
一方反応温度は150℃以下にしては100℃が適切である。  
の温度で行なうのが適切である。既に出発原料として前記式④におけるR<sub>1</sub>が-N<sup>R</sub><sub>2</sub>の第3級アルキルのものを使用する場合には、10℃~60℃、好ましくは20℃~50℃の範囲で反応を

例えはジメチルホルムアミドの如き溶媒で丹波島松、メタノールの如きアルコール、アセトンまたは水等で洗浄し、乾燥して精製ピリドピリミジン誘導体④を得る。

かくして本発明方法により得られかピリドピリミジン誘導体④は、必要に応じて2位を他の置換基(ビロリジル基、ビペラジル基など)に変換してその6位のホルミル基を酸化することにより抗菌性を有する2,8-ジ置換-6-カルボキシ-5-ヨウヒドロ-5-オキソピリド(2,3-d)ピリミジン誘導体を得ることができる。前記ホルミル基の酸化は、例え本発明者らが別途提案した方法、すなわち(1)臭化鉄または頂クロム酸により酸化する方法、また(2)スルフアミン酸の存在下重焼炭酸塩で酸化する方法などにより行なうことができる。

以下実施例をあげて本発明を詳述する。

#### 実施例1

三塩化リン3.0gを氷冷し、これにジメチルホルムアミド6.0gを滴加し、次いで2-メチル

メルカブト-4-エチルアミノ-5-アセチルビリミジン23タをジメチルホルムアミド20mlに溶解した溶液を滴加した。この混合物を50°Cで4時間攪拌し反応せしめた後、冰水100mlに摺拌しながら注ぎ析出した結晶を戻取し水洗した。又、戻液をクロロホルムで抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを留去して得られた残渣にエーテルを加えて摺拌し、析出した結晶を戻取した。この結晶に先の結晶を合わせて乾燥した後、ジメチルホルムアミドで再結晶し水洗し、乾燥後1.8タの2-メチルメルカブト-6-ホルミル-8-エチルアミノ-5,8-ジヒドロ-5-オキソビリド[2,3-d]ビリミジンを得た。この結果は出発原料に対し7.2%の収率に相当する。

融点 264~266°C

I.R.  $\nu_{cm^{-1}}$  1687, 1630

N.M.R. δ(ppm) 1.50(t, 3H), 2.74(s, 3H)

4.56(q, 2.4), 8.80(s, 1H),

10.20(s, 1H)

#### 実施例2

2-メチルメルカブト-4-エチルアミノ-5-アセチルビリミジン21.1タ(0.10モル)をジメチルホルムアミド200mlに溶解し0°Cに冷却した。次いで三塩化リン32.2タ(0.24モル)を摺拌しながら4.5分間で滴加した。この混合物を15°Cで1時間摺拌し、さらに50°Cで4時間摺拌し反応せしめた後、冰水100mlに摺拌しながら注ぎ、析出した結晶を戻取し水洗した。又、戻液をクロロホルムで抽出し水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥後クロロホルムを留去して得られた残渣にエーテルを加えて析出した結晶を集めて、先に得た結晶に加え乾燥した。この結晶をジメチルホルムアミドで再結晶して水洗し、乾燥後2-メチルメルカブト-6-ホルミル-8-エチル-5,8-ジヒドロ-5-オキソビリド[2,3-d]ビリミジン1.62タを得た。

この結果は出発原料より6.5%の収率に相当する。

#### 実施例3

三塩化リン3.3タを氷冷し、これにジメチルホルムアミド5mlを滴加し、次いで2-ビロリジル-4-エチルアミノ-5-アセチルビリミジン23タをジメチルホルムアミド20mlに溶解した溶液を滴下した。この混合物を室温で2日間摺拌し反応せしめた後、冰水100mlに摺拌しながら注ぎ、次いで炭酸水素ナトリウムで中和して析出した結晶を戻取し水洗した。又、戻液をクロロホルムで抽出し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後クロロホルムを留去して得られた残渣にエーテルを加えて摺拌し、析出した結晶を戻取した。この結晶に先の結晶を合わせて乾燥した後、ベンゼン-メタノール(10:1)の混合溶媒で再結晶して水洗し乾燥後1.8タの2-ビロリジル-4-エチルアミノ-5-アセチルビリミジンを得た。この結果は出発原料に対し4.8%の収率に相当する。

融点 227~230°C

I.R.  $\nu_{cm^{-1}}$  1680, 1640

N.M.R. δ(ppm);

1.44(t, 3H), 1.95~2.20(m, 4H),

3.50~3.90(m, 4H), 4.24(q, 2H),

8.20(s, 1H), 9.24(s, 1H),

10.80(s, 1H)

#### 実施例4

2-ビロリジル-4-エチルアミノ-5-アセチルビリミジン23タ(0.010モル)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し0°Cに冷却した。次いで三塩化リン3.2タ(0.024モル)を摺拌しながら4.5分間で滴加した。この混合物を15°Cで2日間摺拌し反応せしめた後冰水100mlに摺拌しながら注ぎ、次いで炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を戻取し水洗した。戻液をクロロホルムで抽出し水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後クロロホルムを留去し残渣にエーテルを加えて析出した結晶を集めて先に得た結晶に加え乾燥した。この結晶をジメチルホルムアミドで再結晶して水洗し乾燥後2-ビロリジル-6-ホルミル-8-

エチル-5,8-ジヒドロ-5-オキソビリド  
〔23-0〕ビリミジン 1.1%を得た。  
この結果は出発原料より 4.1% の収率に相当  
する。

第 許 出 業 人 大東交易株式会社

同 上 意人株式会社

代 理 人 弁理士 前田 雄 

